

Prof.dr. J.V.M.G. Bovée

Moleculen, mechanismen, maatwerk



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Moleculen, mechanismen, maatwerk

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. J.V.M.G. Bovée

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Pathologie,
in het bijzonder de Pathologie van Bot- en Wekedelentumoren
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 7 maart 2014



Universiteit
Leiden

Mijnheer de rector magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders,

Pathologie betekent letterlijk “ziekteleer” en bestudeert het ontstaan en verloop van ziektes. De patholoog is een medisch specialist, die met behulp van de microscoop het cel- en weefselmateriaal van patiënten bestudeert. De microscopie wordt steeds vaker aangevuld met de detectie van eiwitten en moleculaire veranderingen, om zo tot de juiste diagnose te komen. Daarnaast streeft de patholoog ernaar te begrijpen hoe deze ziektes ontstaan. In deze openbare les ga ik u schetsen hoe de patholoog anno 2014 een brugfunctionaris aan het worden is, die de vertaalslag maakt van de moleculaire verandering die ten grondslag ligt aan het ontstaan van de ziekte, naar een rationele behandeling op maat voor de patiënt. Van moleculen, naar mechanismen, naar maatwerk.

Mijn leerstoel betreft in het bijzonder de pathologie van bot- en wekdelentumoren. Tumoren van het bot en van spieren, vet- en bindweefsel zijn relatief zeldzaam. Jaarlijks worden in heel Nederland minder dan 1.000 patiënten gediagnostiseerd met een kwaadaardige tumor van bot of wekdelen.¹ Deze kwaadaardige tumoren noemen we sarcomen, en deze vormen minder dan 1% van alle kanker. Alleen bij kinderen is het relatieve aandeel van sarcomen veel hoger.

De goedaardige tumoren van bot- en wekdelen daarentegen komen 100 maal vaker voor. Bij bijna 50.000 mensen in Nederland wordt jaarlijks de diagnose van een goedaardige bot- of wekdelentumor gesteld. Denk bijvoorbeeld aan een goedaardige vettumor net onder huid: een lipoom.

Er zijn vele verschillende soorten bot- en wekdelentumoren. Deze tumoren worden gegroepeerd in de WHO classificatie voor bot- en wekdelentumoren, welke begin 2013 opnieuw uitkwam.² In deze classificatie worden tumoren onderverdeeld naar hun gelijkenis met normaal weefsel, zoals bijvoorbeeld

vettumoren, lijkend op normaal vet, of gladde spierceltumoren, lijkend op normaal glad spierweefsel. Vervolgens wordt met de naamgeving geprobeerd aan te geven wat het biologisch gedrag van de tumor zal zijn; de patiënt en zijn behandelend arts willen namelijk vooral weten of de tumor goed- of kwaadaardig is. Daarnaast is er echter ook nog een groep tumoren die er qua gedrag tussenin zitten; zij gedragen zich lokaal aggressief en/of zaaien uit in minder dan 2% van de gevallen. Dit noemen we de intermediaire categorie. Gebaseerd op deze uitgangsprincipes kent de WHO classificatie voor bot- en wekdelentumoren 80 verschillende goedaardige tumoren, 29 verschillende soorten uit de intermediaire categorie en 77 verschillende soorten kwaadaardige bot- en wekdelensarcomen. In totaal betreft dit dus 168 verschillende entiteiten. Ik gaf zojuist weer dat in Nederland minder dan 1.000 patiënten per jaar met een sarcoom worden gediagnostiseerd en er zijn in ons land circa 350 pathologen verdeeld over 57 laboratoria. Een eenvoudig rekensommetje leert dat iedere patholoog dan iets minder dan 3 sarcomen per jaar zou zien. Aangezien er 77 verschillende soorten sarcomen zijn, moge het duidelijk zijn dat voor een patholoog die minder 3 sarcomen per jaar ziet, het erg lastig zal zijn deze uit elkaar te houden. Het is dan ook niet vreemd dat een Franse studie laat zien dat de overeenstemming tussen de patholoog die de wekdelentumor als eerste beoordeelt, en de referentie- of expert-patholoog, slechts 56% bedraagt.³ Bijna de helft van de diagnoses werd bij revisie dus aangepast! In Nederland hebben we de diagnostiek van wekdelensarcomen sterk verbeterd aan de hand van nationale richtlijnen en het instellen van pathologiepanels, waar meerdere expert pathologen maandelijks bij elkaar komen om de microscopie te beoordelen. Waar eind jaren '90 nog maar 60% van alle wekdelensarcomen in een dergelijk panel werd beoordeeld, was dit aantal in 2006, na het invoeren van de richtlijn, opgelopen tot 90%.⁴

Voor bottumoren geldt hetzelfde. Henk van den Berg, kinderoncoloog uit het AMC toonde in een Nederlandse serie aan dat slechts 60% van de oorspronkelijke diagnoses van

bottumoren bij kinderen correct was, en dat fouten met name buiten de vier aangewezen centra worden gemaakt.⁵ In Nederland is de zorg voor patiënten met bottumoren gecentraliseerd, ingegeven door de zeldzaamheid en de complexiteit van deze tumoren, en de specifieke multidisciplinaire expertise die hiervoor nodig is. Hierin heeft ons land internationaal gezien een voorbeeldfunctie. Bottumoren worden behandeld in het AMC Amsterdam, Radboud UMC Nijmegen, UMC Groningen en het LUMC. Daarnaast worden sinds 1953 alle patiënten iedere laatste vrijdag van de maand besproken in de Nederlandse Commissie voor Beentumoren. Experts vanuit de verschillende disciplines gaan dan in overleg en fungeren als een nationaal en internationaal erkend orgaan ter medebeoordeling van patiënten met tumoren of daarop lijkende afwijkingen van het skelet.

Bot- en wekedelentumoren vallen dan ook onder de topreferentiefunctie van het LUMC; het betreft relatief zeldzame aandoeningen die extra gespecialiseerde zorg nodig hebben. Dit centrum voor bot- en wekedelentumoren wordt gekenmerkt door een samenhangend geheel van patiëntenzorg, georganiseerd binnen een multidisciplinair team, gekoppeld aan innovatie en onderzoek. In het LUMC heb ik het genoegen te mogen samenwerken met een uitstekend team van experts van verschillende disciplines. Radiologische informatie is voor de patholoog vaak onmisbaar, aangezien sommige tumoren een heel specifieke radiologische presentatie hebben. Interactie is vaak ook belangrijk om te bepalen of wat wij onder de microscoop zien wel het radiologisch beeld verklaart, of dat het weefselstukje dat wij hebben gekregen misschien niet representatief is voor de afwijking. De expertise van dr. Herman Kroon, dr. Carla van Rijswijk en prof. Hans Bloem is hierbij essentieel. Ook klinische informatie is onmisbaar om te komen tot de juiste diagnose. Waar een reactieve, nodulaire fasciitis bijvoorbeeld heel snel ontstaat, doet een sarcoom daar vaak wat langer over. Daarnaast zijn er tumoren die meerdere botten aantasten, en zijn er een aantal erfelijke en niet-erfelijke aandoeningen waarbij bepaalde tumoren vaker worden gezien. De interactie

met de chirurgen, vroeger prof. Taminiau, nu dr. Sander Dijkstra, dr. Michiel van de Sande en dr. Henk Hartgrink is daarom wezenlijk. Voor het bepalen van de juiste therapie na chirurgie is de interactie met de medisch oncologen prof. Hans Gelderblom en prof. Koos van der Hoeven en de radiotherapeuten dr. Remi Nout en dr. Stijn Krol cruciaal. Naast de optimalisatie van zorg voor de patiënt met een sarcoom, trekt dit team ook steeds meer gezamenlijk op in het onderzoek. De opzet van een registratiesysteem door dr. Michiel van de Sande, en de inspanningen voor een gezamenlijke biobank, vormen de basis om het wetenschappelijk onderzoek naar bot- en wekedelentumoren binnen het LUMC profileringsgebied “Cancer Pathogenesis and Therapy” toekomstbestendig en nog meer multidisciplinair te maken.

Moleculen

Is het relevant om al die 168 verschillende entiteiten uit elkaar te halen? Dit is de eeuwigdurende discussie van de “lumpers” en de “splitters”. Waar een “splitter” let op de verschillen en grote voorkeur heeft voor een nieuwe classificatie met een meer precieze definitie, veegt de “lumper” deze eerder bij elkaar op basis van de overeenkomsten. De haematopathologen en de wekedelenpathologen worden sinds jaar en dag door de rest van de beroepsgroep weggezet als “splitters”. Kan men niet gewoon “lumpen” en simpelweg volstaan met goed- of kwaadaardig, of iets daar tussenin? Nee dus. Elk van die 168 entiteiten heeft zijn eigen klinisch gedrag en de behandeling dient hierop te worden afgestemd. De diagnose en daarmee het te verwachten beloop zijn immers de basis voor het nemen van beslissingen over behandeling. Een fraai voorbeeld betreft het hemangiopericytoom, een tumor met een zeer karakteristiek vaatpatroon. Reeds in 1994 schreef professor Fletcher dat dit vaatpatroon niet specifiek is, en bij meerdere wekedelentumoren gezien kan worden.⁶ Zijn stelling, dat “het hemangiopericytoom” van de wekedelen niet bestaat en een vergaarbak is van solitaire fibreuse tumoren, myofibromen en synoviosarcomen ondervond aanvankelijk veel weerstand, maar is nu algemeen geaccepteerd. Het synoviosarcoom gedraagt zich zeer agressief

met een slechte prognose, terwijl het myofibroom een goedaardige tumor is. Het onderscheid is dus zeker relevant om de juiste behandeling te kunnen kiezen. Sofie Verbeke in mijn groep toonde vervolgens aan dat ook het zeldzame hemangio-pericytoom van het bot niet bestaat; ook dat bleken solitaire fibreuze tumoren en synoviosarcomen te zijn.⁷

Een andere reden waarom we moeten “splitten” in plaats van “lumpen” is dat in veel van deze entiteiten reeds specifieke moleculaire afwijkingen zijn aangetoond. Deze genetische afwijkingen kunnen niet alleen bijzonder handig zijn bij het stellen van de juiste diagnose, en in ons begrip van het ontstaan van deze tumoren, maar kunnen soms ook voorspellen of bepaalde therapie juist wel of juist helemaal niet zinvol kan zijn. De genetische afwijkingen die in tumoren gevonden kunnen worden hebben dan ook sterk hun stempel gedrukt op de classificatie en de behandeling van tumoren. Mijn onderzoek is erop gericht om de genetische achtergrond van bot- en wekdelentumoren te ontrafelen, zodat we markers in handen krijgen voor de diagnostiek, en aangrijpingspunten voor doelgerichte therapie, dus voor maatwerk.

Moleculair gezien kunnen die 168 verschillende bot- en wekdelentumoren grofweg in drie groepen worden verdeeld, en daar zal ik nu wat dieper op ingaan.

De eerste groep betreft tumoren waarbij er verstoring is van de normale transcriptie. Transcriptie is het proces waarbij genen worden afgelezen en worden omgezet tot eiwit. De verstoorde transcriptie wordt meestal veroorzaakt door een translocatie; uitwisseling van genetisch materiaal dat op verschillende chromosomen ligt. Hierbij wordt het ene deel van het ene gen gefuseerd met een ander deel van een ander gen, waardoor een fusiegen ontstaat. Dit fusiegen werkt vervolgens als een transcriptiefactor, waarbij genen worden geactiveerd die onder normale omstandigheden niet actief zouden moeten zijn. In 2011 herformuleerden Hannahan en Weinberg, twee zeer vooraanstaande onderzoekers, de zogenaamde “Hallmarks of

Cancer”⁸. Zij definieerden tien biologische processen die veranderd zijn in een kankercel in vergelijking met een normale cel. Dit betreft genomische instabiliteit en mutatie, inductie van vaatnieuwvorming, deregulatie van de energiehuishouding van de cel, activatie van invasie en metastaseringsmechanismen, inductie van tumorgroei-stimulerende ontsteking, onsterfelijkheid, de mogelijkheid om aan het immuunsysteem te ontsnappen, resistentie tegen groei-remmende signalen, gevoeligheid voor groei-stimulerende signalen, en resistentie voor signalen die leiden tot celdood. Dit illustreert de complexiteit van het kankerproces. De afwijkende transcriptiefactor die is ontstaan door de translocatie reguleert precies al deze processen, en draagt zo bij aan de tumorvorming.

Zo werkt patholoog in opleiding Marieke de Graaff in mijn groep aan het myxoïd liposaroom, dat gekenmerkt wordt door een translocatie tussen chromosoom 12 en chromosoom 16. Het fusieproduct dat daarbij ontstaat kunnen we aantonen en is zeer specifiek voor de diagnose myxoïd liposaroom. Kan de patholoog in de toekomst de microscoop opbergen en alleen varen op het aantonen van een bepaalde translocatie? Het antwoord is nee. Het clear-cellsaroom en het angiomatoïd fibreus histiocytoom bijvoorbeeld hebben een totaal verschillende morfologie, een totaal verschillend klinisch gedrag, maar wel precies dezelfde translocatie. Het clear-cellsaroom heeft een slechte prognose en moet agressief worden behandeld, terwijl bij het angiomatoïd fibreus histiocytoom met een kleine chirurgische excisie vaak kan worden volstaan.

De tweede moleculaire groep betreft de tumoren waarbij de signaaltransductie in de cel wordt verstoord. Signaaltransductie betreft het proces binnen de cel waarmee signalen van buiten de cel, via cascades van geschakelde eiwitten die elkaar activeren, worden doorgegeven, als een soort kettingreactie. Deze signalen regelen allerlei belangrijke processen in de cel, zoals bijvoorbeeld de celdeling. De cascade kan worden verstoord bijvoorbeeld door mutaties die ervoor zorgen dat de cascade continu aanstaat, zonder dat er daadwerkelijk signalen

zijn. Een bekend voorbeeld is de Gastro Intestinale Stromacel Tumor. Een heel groot deel van deze tumoren heeft mutaties in de receptor KIT, of zijn zusje de PDGF-receptor alpha. Deze receptoren zitten op het celoppervlak en onder normale omstandigheden zetten zij, alléén wanneer zij worden gestimuleerd door signalen van buiten, de cel aan tot delen, en tot overleven. In het geval van een mutatie staan deze receptoren continu aan, en hoeven ze dus niet meer extern gestimuleerd te worden. De continue opdracht tot celdeling leidt tot tumorvorming. Maar: onderbreking van deze specifieke kettingreactie stopt de tumorgroei, en deze groep tumoren leent zich dan ook het makkelijkst voor doelgerichte therapie, oftewel maatwerk, waarover straks meer.

De derde moleculaire groep is het ingewikkeldst, en tot nu toe het meest frequent. Dit betreft de tumoren met de zogenaamde complexe karyotypes en genetische instabiliteit, oftewel, de chromosomen zijn qua structuur en qua aantal volledig verstoord. Een klassiek voorbeeld is het osteosarcoom, een kwaadaardige bottumor die vooral bij kinderen en adolescenten voorkomt, meestal rondom de knie. Het osteosarcoom is genetisch instabiel. Daarmee is het heel lastig om specifieke genetische veranderingen te vinden, welke voor de diagnostiek gebruikt zouden kunnen worden, of welke als aangrijpingspunt voor therapie zouden kunnen dienen. Ook is het zo bijzonder moeilijk om te achterhalen hoe de ziekte precies ontstaat. Een stap in de goede richting is gezet door mijn naaste collega dr. Anne-Marie Cleton, die samen met prof. Pancras Hogendoorn en dr. Alex Mohseny zeer succesvol is geweest in het opzetten van modellen om deze ziekte te bestuderen.⁹

Zoals met alle classificaties is er ook hier een groep tumoren die niet goed in één hokje past. Een voorbeeld betreft de kwaadaardige kraakbeenvormende tumor, het chondrosarcoom. We kunnen veel leren van het bestuderen van kraakbeentumoren, aangezien zij goedaardige voorloperlaesies hebben die kwaadaardig, en vervolgens steeds agressiever en daarmee hooggradig kunnen worden. Dit betreft het zoge-

naamde meerstaps progressie model, dat we ook kennen van bijvoorbeeld darmtumoren. Lang hebben we gedacht dat ook het chondrosarcoom behoorde tot de categorie van sarcomen met complexe karyotypes. Reeds in mijn promotieonderzoek ben ik begonnen de genetische achtergrond van deze tumoren te ontrafelen. We hebben toen aangetoond dat er vele verschillende soorten chondrosarcomen zijn, elk met hun eigen genetische achtergrond. Inderdaad, ik was al een “splitter” voordat ik aan de opleiding tot patholoog begon...

Maar de chondrosarcomen beginnen niet als tumoren met complexe karyotypes. Zij ontstaan namelijk vaak vanuit een goedaardige voorloperlaesie, en een patiënt kan meerdere van deze zogenaamde enchondromen of osteochondromen hebben. Van het bestuderen van deze aandoeningen hebben we de afgelopen jaren heel veel geleerd. Patiënten met multiple osteochondromen, hetgeen een zeldzame erfelijke aandoening betreft, hebben namelijk een kiembaanmutatie in één van de twee EXT-genen. De multiple enchondromen zijn nog zeldzamer en zijn niet erfelijk. Binnen het Europese “network of excellence” EuroBoNeT verzamelde Twinkal Pansuriya uit mijn groep een grote serie patiënten met deze zeer zeldzame ziekte. Daardoor konden wij aantonen dat deze patiënten een mutatie hebben in het IDH-gen, en dat deze mutatie in een deel van hun lichaamscellen zit.¹⁰

Van molecuul naar mechanisme

Ik begon mijn betoog met de stelling dat een patholoog niet alleen diagnostiseert maar ook het ontstaan van ziektes onderzoekt. We willen ziektes begrijpen om deze beter, en rationeler te kunnen behandelen. De volgende stap is dus om te proberen te begrijpen hoe mutaties in EXT en IDH leiden tot de vorming van kraakbeentumoren. Van molecuul naar mechanisme dus. Daarvoor moeten we eerst wat weten van de functie van deze genen.

De EXT-genen, verantwoordelijk voor het ontstaan van osteochondromen, zijn betrokken bij de synthese van heparan-

sulfaat proteoglycanen, grote moleculen die aan het oppervlak van de cel de eerder genoemde signaaltransductie coördineren. Dit betreft vooral signaaltransductiecascades die van belang zijn bij de regulering van de normale groei in de groeischijf. Liesbeth Hameetman in onze groep heeft aangetoond dat inderdaad de hedgehog-cascade hier een belangrijke rol bij speelt.¹¹ Het lijkt er dus op dat een mutatie in EXT, door het verstoren van de hedgehog cascade in de normale groeischijf, leidt tot het ontstaan van abnormale bot- en kraakbeenvorming, en dus tot een osteochondroom. Een klein deel van deze osteochondromen kan vervolgens maligne ontaarden. Uitgaande van het klassieke meerstaps progressiemodel, was de verwachting dan ook dat de cellen die al een mutatie hebben in EXT, kwaadaardig worden op het moment dat zij er nog een andere mutatie bij krijgen. Carlos de Andrea in onze groep toonde echter aan dat wanneer het osteochondroom kwaadaardig wordt, dit zijn oorsprong vindt in de normale cellen, en niet in de EXT-gemuteerde cellen.¹² Dit was tegen alle verwachting in, en suggereert dat EXT-gemuteerde cellen de normale cellen nodig hebben om te komen tot de vorming van een goedaardige tumor. Binnen deze goedaardige tumor zijn vervolgens de omstandigheden zodanig dat de normale cellen vatbaar zijn voor transformatie naar een kwaadaardige tumor. Wat hier precies aan ten grondslag ligt is tot op heden niet bekend.

De IDH-eiwitten daarentegen hebben een totaal andere functie en spelen een prominente rol in de citroenzuurcyclus, en zijn daarmee van belang voor de energiehuishouding oftewel het metabolisme van de cel. Zes jaar voordat de IDH-genen werden geïdentificeerd als veroorzakers van het centrale chondrosarcoom, toonde mijn eerste promovenda Leida Rozeman reeds aan dat de energiehuishouding in de chondrosarcoomcellen verstoord was.¹³ Met de kennis van nu kunnen we dit veel beter begrijpen. Binnen het profileringsgebied “Biomedical Imaging” zal de promovendus Ruben Addie, in een gezamenlijk project met dr. Liam McDonnell en prof. Hans Morreau, deze veranderde energiehuishouding in tumorcellen en -weefsel zichtbaar gaan maken.

Het visualiseren van de metabolieten is echter slechts de eerste stap op weg naar het begrijpen van het mechanisme. We weten uit de literatuur dat de IDH-mutatie ook andere processen in de cel verstoort, waaronder het proces dat reguleert welke genen wel en welke genen niet actief zijn. De hypothese is dat daardoor de differentiatie van cellen wordt veranderd. Promovendus Johnny Suijker in mijn groep bestudeert momenteel het effect van de IDH-mutatie op de differentiatie naar bot, kraakbeen en vet. Wanneer inderdaad de botvorming geremd, en de kraakbeenvorming gestimuleerd wordt kunnen we beter begrijpen hoe deze goedaardige kraakbeentumoren ontstaan.

Van mechanisme naar maatwerk

Daarmee hebben we echter nog niet de vraag beantwoord wat de rol is van IDH in de kwaadaardige chondrosarcomen, en of we de IDH-mutatie kunnen gebruiken als aangrijpingspunt voor therapie. Een kankermedicijn heeft bij voorkeur effect op de tumorcellen, en niet op de gezonde, normale cellen. Het is dus van belang de “achilleshiel” van de tumor te identificeren, om deze te gebruiken voor doelgerichte therapie. Het gaat er om de patiënt het juiste medicijn, eventueel in de juiste combinatie, op het juiste moment, in de juiste dosis te geven. Maatwerk dus.

Maar eerst een stapje terug: om resultaten te kunnen vertalen naar de patiënt is het cruciaal om niet alleen te beschikken over weefselstukjes van grote aantallen tumoren, waarvoor bio-banking cruciaal is, maar ook over modelsystemen. Modellen kunnen de ziekte nabootsen waardoor het gedrag van de tumor bestudeerd kan worden buiten de patiënt. Bij celkweken bijvoorbeeld laat men de tumorcellen groeien onder gecontroleerde omstandigheden. Het is niet eenvoudig om de sarcoomcellen los van hun oorspronkelijke weefsel in leven te houden en zelfs te laten groeien. Wanneer na lang genoeg kweken deze tumorcellen onsterfelijk worden, of onsterfelijk worden gemaakt, spreekt men van een cellijn. Cellijnen zijn heel geschikt om het gedrag van de tumorcellen en hun reactie op bepaalde medicijnen buiten het lichaam eenvoudig en snel te kunnen bestu-

deren. Het nut van primaire kweken en cellijnen werd reeds aangetoond in het proefschrift van Yvonne Schrage.¹⁴ Daarnaast kunnen we de cellen drie-dimensionaal laten groeien, om de situatie in de patiënt nog dichterbij te benaderen. Jolieke van Oosterwijk in mijn groep ontwikkelde samen met dr. Karoly Szuhai van de moleculaire celbiologie drie nieuwe chondrosarcom cellijnen, en de vraag hiernaar vanuit de internationale onderzoekswereld is groot.¹⁵

Cellijnen hebben echter als nadeel dat de invloed van het micromilieu, bestaande uit omliggende steuncellen, de vaatvoorziening en eventuele ontstekingscellen, niet bestudeerd kan worden. Dierproeven zijn daarom onvermijdelijk om te bepalen hoe de tumorcellen in het lichaam, binnen hun micro-milieu, reageren op bepaalde nieuwe therapie. Samen met prof. Marcel Karperien van de Universiteit Twente ontwikkelden wij daarom een orthotoop muismodel voor het chondrosarcom, waarbij de tumorcellen groeien in het bot van het onderbeen van de muis. Grote klinische studies zullen niet snel worden opgezet voor een kleine groep patiënten met een zeldzame tumor. Cellijnen en diermodellen zijn dan onmisbaar om vóór te selecteren, de juiste strategie te kiezen en daarmee de kans op succes van een klinische studie te verhogen.

Als voorbeeld voor het gebruik van cellijnen in het onderzoek naar maatwerk wil ik weer de chondrosarcomen gebruiken. Chondrosarcomen zijn ongevoelig voor conventionele chemotherapie, en wanneer patiënten niet meer operabel zijn of wanneer de ziekte uitgezaaid is, hebben we hen weinig meer te bieden. De cellijnen geven ons niet alleen de mogelijkheid om te bekijken wat er gebeurt wanneer we bepaalde middelen toedienen, maar ook om bepaalde genen uit te schakelen, of om middelen te combineren. Samen met prof. Bob van de Water en dr. Erik Danen van het Leiden Academic Center for Drug Research van de Universiteit Leiden doen we siRNA-screens, waarbij op grote schaal genen worden uitgeschakeld in combinatie met chemotherapie. Zuzanna Baranski en Yvonne de Jong, als gezamenlijke promovendi binnen het profilerings-

gebied “Translational drug discovery and development” van de Universiteit Leiden, kijken op deze manier naar resistentiemechanismen in respectievelijk het osteo- en het chondrosarcom. Zo hebben we bijvoorbeeld reeds aangetoond dat de hoge expressie van het anti-apoptotische eiwit Bcl-2 de chondrosarcomcellen ongevoelig maakt voor chemotherapie, en dat de toevoeging van een remmer van Bcl-2 de cellen juist gevoelig maakt.¹⁶ Maatwerk zou zijn als we chondrosarcompatiënten met hoge expressie van Bcl-2 in hun tumorcellen, de combinatie van een Bcl-2 remmer met doxorubicine zouden kunnen geven.

Het opzetten van grote klinische studies voor zeldzame tumoren was altijd al lastig. Nu blijkt dat veel tumoren weer in verschillende moleculaire subgroepen onderverdeeld kunnen worden. Ook bij veel voorkomende kankersoorten, zoals bijvoorbeeld longkanker, worden daardoor de aantallen per subgroep steeds kleiner. Ook veel zeldzame sarcomen blijken heterogeen en verschillende moleculaire subtypen te hebben, dus de aantallen worden hier nog vele malen kleiner. We zullen dus steeds méér moeten leren van steeds kleinere groepen patiënten, en soms zelfs van individuele patiënten. Binnen het Europese project EuroSARC, worden dergelijke kleinschalige klinische studies opgezet voor patiënten met sarcomen. Pathologen hebben een belangrijke rol gespeeld bij de opzet van deze klinische studies. Onze taak begint met de selectie van de juiste patiënten door het stellen van de juiste diagnose aangevuld met de detectie van relevante moleculaire afwijkingen. Vervolgens moeten we zorgen dat er zoveel mogelijk tumormateriaal wordt verzameld, op een uniforme wijze met betrekking tot de verwerking en opslag van het materiaal, voor en na behandeling.

Ook ben ik van mening dat de patholoog een leidende rol moet spelen in de zoektocht naar biomarkers. Om het juiste middel aan de juiste patiënt te geven hebben we markers nodig die kunnen voorspellen of een tumor wel of niet zal reageren op bepaalde therapie. Dit zijn de zogenaamde predictieve

biomarkers. Het is daarom van groot belang dat we bij een klinische studie zowel microscopisch als moleculair bestuderen wat het middel met de tumorcellen heeft gedaan, om zo een antwoord te krijgen op de vraag waarom patiënt A met tumor X wel reageert, en patiënt B met dezelfde tumor X niet. Zelfs als maar een kleine subgroep van de patiënten reageert op de therapie, kan juist die subgroep, de zogenaamde “exceptional responders”, ons veel leren over het exacte werkingsmechanisme van het middel. Ik vind het dan ook zorgwekkend dat klinische studies worden stopgezet, negatieve resultaten niet of heel laat worden gepubliceerd, en de farmaceutische industrie een middel uit productie neemt, wanneer slechts een kleine groep patiënten baat heeft bij het middel. Een voorbeeld is de remming van de insulinalgroefactor signaaltransductiecascade, die bij een kleine subgroep van patiënten met Ewing-saroom zeer effectief blijkt.¹⁷ We kunnen echter niet goed voorspellen welke patiënten zullen reageren, omdat in de klinische studie waarin dit middel werd getest, geen biopsies werden genomen. Het gevolg is dat het middel uit productie dreigt te worden genomen. Deze signaaltransductiecascade lijkt echter ook een belangrijke rol te spelen in het osteosaroom¹⁸, en promovenda Elleke Peterse in onze groep zal de komende jaren gaan uitzoeken wat hierbij het onderliggende mechanisme is, om zo de juiste patiënt voor de juiste therapie te kunnen selecteren. Zo gaan we van maatwerk dus ook weer terug naar het mechanisme.

Moleculaire diagnostiek

De ontwikkeling van dit soort specifieke middelen voor steeds kleinere groepen patiënten is uiteraard zeer kostbaar, en het moge duidelijk zijn dat de almaar stijgende kosten voor kankermedicijnen een groot probleem vormen. Goede stratificatie van patiënten is daarom cruciaal. In tegenstelling tot de insulinalgroefactorreceptorremmers in Ewing-saroom die ik zojuist noemde, kunnen we voor een aantal van deze dure middelen al wel vooraf goed voorspellen of de tumor wel of niet zal reageren. Een bekend voorbeeld is de eerder genoemde gastrointestinale stromaceltumor. Deze tumor wordt veroorzaakt door mutaties in het KIT- of PDGFRA-gen, welke door

de mutatie continu aanstaan. Het middel imatinib blokkeert de signalen die door deze receptoren worden afgegeven. Wanneer mutaties gevonden worden in exon 11 van de KIT-receptor zal de tumor goed reageren op imatinib, wanneer mutaties gevonden worden in exon 9 reageert de tumor niet zo goed, tenzij de dosis wordt verdubbeld, en wanneer de D842V-mutatie wordt gevonden in PDGFRA, wanneer er secundaire mutaties of juist helemaal geen mutaties zijn zal de tumor niet reageren. De kosten van de KIT- en PDGFRA-mutatie analyse op tumorweefsel door de patholoog, circa 870 euro, vallen in het niet bij de kosten voor behandeling met imatinib, namelijk vooralsnog 2600 euro per maand.

Het belang van een correcte testuitslag is dus evident, en we moeten blijven werken aan de kwaliteit van deze bepalingen. De werkgroep moleculaire diagnostiek in de pathologie heeft kwaliteitsrichtlijnen gemaakt, en organiseert rondzendingen op dit gebied. Hierbij kan een deelnemend lab zijn testresultaten spiegelen aan dat van andere labs. Daarnaast moeten we de discussie aangaan over centralisatie. Enerzijds wordt de moleculaire informatie van tumoren een essentieel onderdeel van het vakgebied van de patholoog, anderzijds is het niet kostenefficiënt en past het niet in het streven naar kwaliteit als we in alle 57 PA laboratoria in Nederland moleculaire bepalingen gaan doen. De uitdaging voor de toekomst zal zijn de moleculaire technieken laagdrempelig beschikbaar te maken voor alle patiënten en alle pathologen, waarbij de centralisatieslag om eerder genoemde redenen toch gemaakt zal moeten worden. Ik ben dan ook blij dat de Nederlandse Vereniging voor Pathologie dit in haar beleidsplan 2014-2018 onderschrijft.

Een belangrijke en innovatieve rol is hierbij weggelegd voor de universitaire medische centra, die reeds hard bezig zijn nieuwe technieken, met name “next generation sequencing”, te implementeren voor de routine moleculaire diagnostiek. Waar we nu met enkelvoudige bepalingen steeds met één test naar genetische veranderingen in één gen kijken, kunnen we met “next generation sequencing” met één test naar genetische verande-

ringen in een heel scala aan genen kijken. Het aantal bot- en wekdelentumoren met karakteristieke genetische afwijkingen is de laatste paar jaar exponentieel toegenomen, en het is dan ook niet meer haalbaar om voor iedere specifieke genetische afwijking een separate test op te zetten, terwijl deze informatie wel diagnostisch en soms ook therapeutisch van belang is. Ik wil mij er dan ook graag voor inzetten om de komende jaren naast de specifieke mutaties ook een veelvoud aan translocaties met deze nieuwe techniek routinematig te kunnen detecteren.

Een grote uitdaging die ons bij deze nieuwe zeer gevoelige “next generation sequencing” techniek te wachten staat is de omgang met tumorheterogeniteit. Wanneer we twee monsters van dezelfde tumor van dezelfde patiënt nemen en onderzoeken, kunnen deze geheel verschillende mutaties bevatten. Daarnaast verandert het mutatiepatroon in de loop van de tijd, aangezien de primaire tumor, het recidief en de metastasen ook kunnen verschillen. Het ligt voor de hand om de keuze voor een bepaalde dure behandeling te baseren op een moleculaire bepaling op de tumor die op dat moment in de patiënt aanwezig is, en niet op de tumor die vijf jaar geleden verwijderd is. Het biopteren van een recidief of metastase zal daarom steeds vaker nodig zijn. Een mogelijk belangrijke ontwikkeling is die van de “liquid biopsy” of, letterlijk vertaald, de vloeibare biopsie. In bloed van patiënten met tumoren zijn namelijk circulerende tumorcellen of vrij circulerend DNA, afkomstig van de tumor, aanwezig. Voor de eerder genoemde gastrointestinale stromaceltumor werd recent aangetoond dat daarmee in het bloed de voor de tumor specifieke mutatie gedetecteerd kan worden, waarmee het beloop van de tumorgroei gemonitord kan worden.¹⁹ Ook bij deze ontwikkeling zou wat mij betreft de patholoog aan zet moeten zijn, en onderzoek zal moeten uitwijzen hoe breed toepasbaar de “liquid biopsy” zal zijn.

Financiering van onderzoek

Het valt echter niet mee om wetenschappelijk onderzoek naar zeldzame tumoren gefinancierd te krijgen. We leven in tijden van bezuiniging, en ook het wetenschappelijk onderzoek ont-

komt daar niet aan. De mogelijkheden voor het verkrijgen van externe financiering voor wetenschappelijk onderzoek nemen af. De honoreringspercentages zijn gedaald tot onder de 20%, vaak zelfs onder de 10%. Dat betekent dat de grote meerderheid van de projecten en vaak goede ideeën nooit kunnen worden uitgevoerd, terwijl er zéér veel kostbare onderzoekstijd verloren gaat aan het voorbereiden, schrijven en beoordelen van deze projectaanvragen. Goede ideeën zijn ook niet meer voldoende. Politieke voelspriet en een uitgebreid netwerk lijken belangrijker te gaan worden dan inhoud. Er wordt steeds meer gestuurd op kennisbenutting en maatschappelijke impact. De vernieuwingsimpuls van NWO hecht sterk aan kennisbenutting, de Topsectoren sturen op toegepast onderzoek, en ook Horizon 2020, het nieuwe onderzoeksprogramma van de Europese Unie, richt zich op maatschappelijke impact. Deze sterke sturing op directe toepasbaarheid leidt tot een verschraving van het basale onderzoek en het wegvallen van replicatiestudies.

De beweging “Science in transition” gaat zelfs nog een stap verder en stelt voor onderzoeksvoorstellen publiekelijk te laten beoordelen. Ik citeer: “Wetenschap moet gewaardeerd worden om de maatschappelijke meerwaarde die het oplevert en maatschappelijke stakeholders moeten meebeslissen over de kennisproductie”.²⁰ Uiteraard is het van groot belang dat wij als wetenschappers aan het publiek willen en kunnen uitleggen hoe wetenschap tot stand komt en welke belangen een rol spelen, en hopelijk heb ik daar vandaag een bijdrage aan kunnen leveren. Maar laten we hierin niet doorschieten. Laatst kreeg ik een verzoek van een mij vrijwel onbekende Amerikaanse collega om te stemmen op de subsidieaanvraag van zijn postdoc. Mijns inziens leent de wetenschap zich echter niet voor Idols- of viva400-achtige public votes. Het mag niet zo zijn dat social media en een uitgebreid netwerk belangrijker worden dan inhoud en kwaliteit.

Maar wat maakt iemand dan wel een goede wetenschapper? Het aantal publicaties, of de impact van deze publicaties? Over CWTS-analyses, de waarde van wervend vermogen, H-index

enzovoorts zou ik zo nog drie kwartier kunnen praten. Maar ik kan u gerust stellen; ik ga er kort over zijn. Ook dit zou wat mij betreft maatwerk moeten zijn. We mogen wetenschappers niet op één enkele parameter afrekenen. Het hele systeem richt zich dan op deze ene parameter, hetgeen meestal niet ten goede komt aan de kwaliteit.

Onderwijs

Dames en heren studenten. De in Leiden opgeleide arts moet “capable, caring, en curious” zijn. Als hoogleraar pathologie wil ik mij inzetten om de artsen en biomedisch wetenschappers van de toekomst de kennis van de ziekteleer, dus van de pathologie, bij te brengen. Aan de hand van de verschillende bot- en wekdelentumoren, die ook vandaag de revu zijn gepasseerd, en uiteraard gewapend met een basiskwalificatie onderwijs, wil ik u nieuwsgierig maken naar hoe ziektes ontstaan, en met u bedenken hoe we deze ziektes beter zouden kunnen behandelen. Onderzoek wordt zo gekoppeld aan onderwijs. Ik hoop u er vandaag van overtuigd te hebben dat voor therapie op maat, basale kennis van moleculaire biologie en intracellulaire signaaltransductie cascades onmisbaar is. Ik zie het mijn taak als patholoog, als brugfunctionaris tussen lab en kliniek, om de Leidse arts van morgen deze taal te leren.

Conclusie

Geachte toehoorders, ik heb u de afgelopen 40 minuten aan de hand van bot- en wekdelentumoren geschetst hoe ons vak aan het veranderen is. Een patholoog kijkt niet meer alleen door de microscoop, maar bestudeert het weefsel ook op moleculair niveau. Van moleculen, naar mechanismen, naar maatwerk en weer terug. Ik wil mij de komende jaren inzetten voor therapie op maat voor de patiënt met een sarcoom, door continue verbetering van de diagnostiek en door bij te dragen aan de ontwikkeling van rationele therapie. Gelet op de complexiteit van tumorvorming en resistentiemechanismen, schuiven we langzaam op van enkelvoudige doelgerichte therapie naar combinatietherapie. Ik zie daarbij ook kansen in de combinatie met radiotherapie en immunotherapie.

In haar jaarlijkse serie positiebepalende overzichtsartikelen stelt de Journal of Pathology dit jaar: “to remain at the heart of disease diagnosis, pathologists must evolve into translational biologists and biomarker scientists”.²¹ Oftewel, om in de kern van de ziekte diagnostiek te kunnen blijven, moeten pathologen zich ontwikkelen tot biologen die de vertaalslag naar de kliniek kunnen maken, en naar wetenschappers met verstand van biomarkers. Ik sta te popelen om vanuit mijn leeropdracht pathologie van bot- en wekdelentumoren een bijdrage te leveren aan het tot stand komen van deze metamorfose, om zo ons vakgebied te versterken. Het zal er alleen maar interessanter op worden!

Dankwoord

Alvorens te besluiten wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Allereerst wil ik de Rector Magnificus en het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, en allen die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van mijn benoeming van harte bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Hogendoorn, beste Pancras: ik ben je dankbaar voor de enorme hoeveelheid kennis waar ik lang uit heb mogen putten en ik heb dan ook veel, heel veel van je geleerd.

Hooggeleerde Fleuren, beste Gert-Jan: géén groei zonder vruchtbare grond. Ik ben je dankbaar dat jij als afdelingshoofd en opleider pathologie voor mij deze vruchtbare grond creëerde.

Hooggeleerde Smit, beste Vincent: ik heb er alle vertrouwen in dat jij, als opvolger van Gert-Jan, zal zorgen dat de plantjes blijven bloeien. De afdeling pathologie heeft bij uitstek een belangrijke schakelfunctie tussen het onderzoek en de kliniek. Een mooie taak, en ik help je graag dit verder vorm te geven.

Zeergeleerde Cleton, beste Anne-Marie: op mijn 21^e kwam ik als geneeskunde student op de pathologie, en heb jij me leren PCR'en. Twintig jaar later runnen we samen de onderzoeksgroep, ieder vanuit onze eigen invalshoek. Ik ben dan ook heel blij dat ik niet alleen vandaag, maar elke dag, op jou en Inge Briaire kan rekenen.

Mijn promovendi van de de bot- en wekedelengroep: ik heb jullie allemaal reeds genoemd, want zonder jullie werk had ik hier vandaag weinig te vertellen gehad. Ook de inspanningen van alle analisten zijn hierbij onmisbaar.

Hooggeleerde Fletcher, dear Chris: as a mentor on a distance, at crucial points in my career you always made time in your busy schedule to listen and to give good advice. Thanks for being there.

Zonder laboratoriummedewerkers, labmanager, biologen, consultservice, secretariaat, kwaliteitsmedewerker, IT-ondersteuners en arts-assistenten op de afdeling pathologie geen diagnostiek. Het is teamwerk, en eenieders bijdrage daaraan is cruciaal. Veel dank ook aan mijn collega pathologen die me de ruimte geven die ik voor het onderzoek nodig heb.

Zoals gezegd: zonder interactie geen goede diagnose. De collega's van het multidisciplinaire bot- en wekedelenteam, ik heb jullie reeds genoemd, de collega pathologen van het LUMC regionale wekedelen panel en de collega's van de beentumoren-commissie: veel dank voor de altijd constructieve interactie.

Hooggeleerde Gelderblom, beste Hans: jij gaat van massa naar maatwerk, ik vertrek vanuit de moleculen. In grote synergie dezelfde missie, en ik hoop nog vele projecten met je samen te doen.

Hooggeleerde Van de Water, zeergeleerde Danen, Suzhai en McDonnell, dear Bob, Erik, Karoly and Liam, and all other colleagues in The Netherlands and abroad I collaborate with: our

collaboration adds enormous value to my research on bone and soft tissue tumours. Also here constructive interaction and synergy are the magic words, not only for success, but also for enjoying work.

Mijn lieve vader en moeder, ik ben jullie dankbaar voor de kansen en mogelijkheden die jullie mij hebben gegeven, en de harmonie waarin dat gebeurde. "Een slimme meid is op haar toekomst voorbereid" en "Kies exact" waren de slogans van de overheid toen ik op de middelbare school een richting moest kiezen. Pap, ik ben blij dat jij me overhaalde toch maar te doen waar ik goed in was, namelijk de exacte vakken. 25 jaar later wil ik voor deze ene keer wel publiekelijk toegeven dat je gelijk had.

Lieve Jasper, twee carrières in één gezin betekent iedere week weer een nieuwe logistieke uitdaging. Het is ons beide toch maar mooi gelukt; jouw steun, geduld en liefde waren hiervoor onmisbaar. Ik ben je dankbaar voor wat wij samen hebben.

Lieve Vera en Hugo, ik ben enorm trots op wie jullie zijn, op hoe jullie je talenten aan het ontdekken zijn, en ben nieuwsgierig naar wie jullie gaan worden. Zoals professor Tanke zegt: "Moeder zijn is een gave en geen last, gebruik het niet als excuus, maar als een kracht". Jullie geven mij kracht, jullie zijn mijn kracht.

Ik heb gezegd.

Literatuur

- 1 IKNL. www.cijfersoverkanker.nl. 2013.
- 2 Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW and Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 2013. Lyon, IARC. WHO classification of tumors.
- 3 Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Vecchiato A, Decouvelaere AV, Mathoulin-Pelissier S, Albert S, Cousin P, Cellier D, Toffolatti L, Rossi CR and Blay JY. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann.Oncol.* 2012; 23: 2442-2449.
- 4 Jansen-Landheer ML, Krijnen P, Oostindier MJ, Kloosterman-Boele WM, Noordijk EM, Nooij MA, Steup WH, Taminiau AH, Vree R, Hogendoorn PCW, Tollenaar RA and Gelderblom H. Improved diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma patients after implementation of national guidelines: a population-based study. *Eur.J.Surg. Oncol.* 2009; 35: 1326-1332.
- 5 Van den Berg H, Slaar A, Kroon HM, Taminiau AHM and Hogendoorn PCW. Results of Diagnostic Review in Pediatric Bone Tumors and Tumorlike Lesions. *J.Pediatr. Orthop.* 2008; 28: 561-564.
- 6 Fletcher CDM. Haemangiopericytoma - A dying breed? Reappraisal of an 'entity' and its variants: a hypothesis. *Curr.Diagn.Pathol.* 1994; 19-23.
- 7 Verbeke SLJ, Fletcher CDM, Alberghini M, Daugaard S, Flanagan AM, Parratt T, Kroon HM, Hogendoorn PCW and Bovée JVMG. A reappraisal of hemangiopericytoma of bone; analysis of cases reclassified as synovial sarcoma and solitary fibrous tumor of bone. *Am.J.Surg.Pathol.* 2010; 34: 777-783.
- 8 Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
- 9 Mohseny AB, Hogendoorn PCW and Cleton-Jansen AM. Osteosarcoma models: from cell lines to zebrafish. *Sarcoma.* 2012; 2012: 417271.
- 10 Pansuriya TC, Van ER, d'Adamo P, Van Ruler MA, Kuijjer ML, Oosting J, Cleton-Jansen AM, Van Oosterwijk JG, Verbeke SLJ, Meijer D, Van WT, Nord KH, Sangiorgi L, Toker B, Liegl-Atzwanger B, San-Julian M, Sciot R, Limaye N, Kindblom LG, Daugaard S, Godfraind C, Boon LM, Vikkula M, Kurek KC, Szuhai K, French PJ and Bovée JVMG. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat.Genet.* 2011; 43: 1256-1261.
- 11 Hameetman L, Rozeman LB, Lombaerts M, Oosting J, Taminiau AHM, Cleton-Jansen AM, Bovée JVMG and Hogendoorn PCW. Peripheral chondrosarcoma progression is accompanied by decreased Indian Hedgehog (IHH) signalling. *J.Pathol.* 2006; 209: 501-511.
- 12 De Andrea CE, Reijnders CM, Kroon HM, De Jong D, Hogendoorn PCW, Szuhai K and Bovée JVMG. Secondary peripheral chondrosarcoma evolving from osteochondroma as a result of outgrowth of cells with functional EXT. *Oncogene* 2012; 31: 1095-1104.
- 13 Rozeman LB, Hameetman L, Van Wezel T, Taminiau AHM, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PCW and Bovée JVMG. cDNA expression profiling of central chondrosarcomas: Ollier disease resembles solitary tumors and alteration in genes coding for energy metabolism with increasing grade. *J.Pathol.* 2005; 207: 61-71.
- 14 Schrage YM, Briaire-de Bruijn IH, De Miranda NFCC, Van Oosterwijk J, Taminiau AHM, Van Wezel T, Hogendoorn PCW and Bovée JVMG. Kinome profiling of chondrosarcoma reveals Src-pathway activity and dasatinib as option for treatment. *Cancer Res.* 2009; 69: 6216-6222.
- 15 Van Oosterwijk JG, De Jong D, Van Ruler MAJH, Hogendoorn PCW, Dijkstra PDS, Van Rijswijk CSP, Machado IS, Llombart-Bosch A, Szuhai K and Bovée JVMG. Three new chondrosarcoma cell lines: one grade III conventional central chondrosarcoma and two dedifferentiated chondrosarcomas of bone. *BMC.Cancer* 2012; 12:375.

- 16 Van Oosterwijk JG, Herpers B, Meijer D, Briaire-de Bruijn IH, Cleton-Jansen AM, Gelderblom AJ, Van de Water B and Bovée JVMG. Restoration of chemosensitivity for doxorubicin and cisplatin in chondrosarcoma in vitro: BCL-2 family members cause chemoresistance. *Ann.Oncol.* 2011; 23: 1617-1626.
- 17 Olmos D, Postel-Vinay S, Molife LR, Okuno SH, Schuetze SM, Paccagnella ML, Batzel GN, Yin D, Pritchard-Jones K, Judson I, Worden FP, Gualberto A, Scurr M, De Bono JS and Haluska P. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 129-135.
- 18 Kuijjer ML, Peterse EF, Van den Akker BE, Briaire-de Bruijn IH, Serra M, Meza-Zepeda LA, Myklebost O, Hassan AB, Hogendoorn PCW and Cleton-Jansen AM. IR/IGF1R signaling as potential target for treatment of high-grade osteosarcoma. *BMC.Cancer* 2013; 13: 245.
- 19 Maier J, Lange T, Kerle I, Specht K, Bruegel M, Wickenhauser C, Jost P, Niederwieser D, Peschel C, Duyster J and Von BN. Detection of mutant free circulating tumor DNA in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor harboring activating mutations of CKIT or PDGFRA. *Clin.Cancer Res.* 2013; 19: 4854-4867.
- 20 Dijkstra H, Huisman F, Miedema F and Mijndhardt W. Waarom de wetenschap niet werkt zoals het moet, en wat daaraan te doen is. *Science in transition position paper versie 2.* 17-10-2013.
- 21 Jubb AM, Koeppen H and Reis-Filho JS. Pathology in drug discovery and development. *J.Pathol.* 2014; 232: 99-102.

PROF.DR. JUDITH V.M.G. BOVÉE (1972)



1991	Propedeuse Biomedische Wetenschappen Universiteit Leiden (<i>cum laude</i>)
1995	Doctoraal Geneeskunde, Universiteit Leiden
1997	Artsexamen, Universiteit Leiden
1997-1998	Promovendus, pathologie LUMC
1998-2003	Opleiding tot patholoog, LUMC
2000	Promotie pathologie, LUMC (<i>cum laude</i>) “A Molecular genetic characterisation of cartilaginous tumours”;
2002	Fellow pathologie, Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School, Boston
2003	Patholoog, LUMC
2006	NWO-VIDI laureaat
2013	Hoogleraar Pathologie, in het bijzonder de pathologie van bot- en wekedelentumoren, LUMC

Judith V.M.G. Bovée werd in 2013 benoemd tot hoogleraar pathologie, in het bijzonder de pathologie van bot- en wekedelen tumoren. Sinds 1997 doet zij wetenschappelijk onderzoek naar deze zeldzame tumoren, eerst als promovendus en vervolgens als arts-assistent in opleiding tot patholoog. Na afronding van haar opleiding, specialiseert zij zich als patholoog in de diagnostiek van bot- en wekedelentumoren. Dit garandeert optimale kruisbestuiving tussen de zorg voor patiënten met bot- en wekedelentumoren en het wetenschappelijk onderzoek naar het ontstaan hiervan. Het doel van haar onderzoek is de identificatie van tumor-specifieke veranderingen welke gebruikt kunnen worden voor verbetering van diagnostiek, voor doelgerichte therapie, alsmede voor het voorspellen van de respons op deze therapie.



Universiteit
Leiden